

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AMMONAPS 500 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 500 mg natriumfenyylibutyraattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 2,7 mmol (62) mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Tabletit ovat valkeita ja soikeita. Niissä on merkintä UCY 500.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

AMMONAPSia käytetään virtsa-ainekierron häiriöiden pitkäaikaisen hoidon lisänä käsittäen mm. seuraavien entsyymien puutostilat: karbamyylifosfaattisyntetaasi, ornitiinitranskarbamyylaasi tai arginiinimeripihkahapposyntetaasi.

Lääke on indikoitu kaikille potilaille, joilla häiriö ilmenee jo vastasyntyneenä (täydellinen entsyymipuutos, joka ilmenee 28 ensimmäisen elinpäivän aikana). Lääke on myös indikoitu potilaille, joilla entsyymipuutos ilmenee myöhemmin (osittainen entsyymipuutos, joka ilmenee ensimmäisen elinkuukauden jälkeen) ja joilla on esiintynyt hyperammoneeminen enkefalopatia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

AMMONAPS-hoito tulisi tapahtua sellaisen erikoislääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta virtsa-ainekierron häiriöistä.

AMMONAPS-tabletit on tarkoitettu lapsille, jotka kykenevät nielaisemaan tabletteja, sekä aikuisille. AMMONAPS:ia on saatavissa rakeina pikkulapsille, lapsille, jotka eivät kykene nielemään tabletteja tai potilaille, joilla on nielemishäiriö.

Päivittäinen annos tulee sovittaa potilaan elimistön kykyyn käsitellä proteiineja sekä kasvun ja kehityksen vaatimaan päivittäiseen proteiinitarpeeseen.

Kliinisen kokemuksen mukaan natriumfenyylibutyraatin päiväannos on

- 450–600 mg/kg/vrk lapsille jotka painavat alle 20 kg
- 9,9–13,0 g/m<sup>2</sup>/vrk yli 20 kg painaville lapsille sekä nuorille ja aikuisille.

Yli 20 g:n (40 tablettia) vuorokausiannoksen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu.

*Hoidon seuranta:* Plasman ammoniakkin, arginiinin, välttämättömien aminohappojen (erityisesti haaraketjuisten aminohappojen), karnitiinin ja seerumin proteiinien pitoisuuksien tulisi pysyä normaalitasolla. Plasman glutamiinipitoisuuksien tulee alittaa 1000 µmol/l.

*Ravitsemuksellinen tukihoido:* AMMONAPS-hoito on yhdistettävä proteiininrajoitukseen ja eräissä tapauksissa välttämättömien aminohappojen ja karnitiinin lisäannoksiin.

Sitrulliinin ja arginiinin supplementaatiota annoksella 0,17 g/kg/vrk tai 3,8 g/m<sup>2</sup>/vrk tarvitaan karbamyylifosfaattisyntetaasin tai ornitiinitranskarnbamyylaasin puutoksessa *vastasyntyneillä*. Arginiinin supplementaatiota annoksella 0,4-0,7 g/kg/vrk tai 8,8-15,4 g/m<sup>2</sup>/vrk tarvitaan potilailla, joilla on diagnosoitu arginiinimeripihkahapposukkinaattisyntetaasin puutos.

Jos lisäravinteiden anto on aiheellista, suositellaan proteiinivapaita tuotteita.

Vuorokausiannos tulee jakaa yhtä suuriin annoksiin ja antaa ruokailun yhteydessä esim. kolmasti vuorokaudessa. AMMONAPS-tabletit tulee ottaa runsaan vesimäärän kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Raskaus.
- Imetys.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

AMMONAPS tabletteja ei tule antaa potilaille, joilla on nielemishäiriöitä. Valmiste voi aiheuttaa ruokatorven haavauman riskin, jos tabletit eivät kulkeudu mahalaukuun välittömästi.

Tämä lääkevalmiste sisältää 62 mg natriumia tablettia kohti, joka vastaa 3 % WHO:n suosittelemasta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta.

Tämän lääkkeen suurin suositeltu vuorokausiannos sisältää 2,5 g natriumia, joka vastaa 124 % WHO:n suosittelemasta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta.

AMMONAPS-valmisteen katsotaan sisältävän runsaasti natriumia. Tämä pitäisi ottaa huomioon erityisesti henkilöillä, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

AMMONAPS-valmistetta tulisi näin ollen käyttää varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, samoin kuin muissa kliinisissä tiloissa, joihin liittyy natriumin retentio ja turvotus.

Koska natriumfenyylibutyraatti metaboloituu maksassa ja erittyy munuaisten kautta, tulisi AMMONAPSia käyttää varoen potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Seerumin kaliumarvoja tulee tarkkailla hoidon aikana, koska fenyyliasetyyliglutamiinin erittyminen munuaisten kautta saattaa lisätä kaliumin menetystä virtsaan.

Akuutti hyperammoneminen enkefalopatia voi uusiutua osalla potilaista hoidosta huolimatta.

AMMONAPSia ei suositella hoidoksi akuuttiin hyperammonemiaan, joka on lääketieteellinen hätätapaus.

Lapsille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, suositellaan käytettävän AMMONAPS-rakeita tablettien sijaan.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Samanaikainen probenesidin käyttö voi vaikuttaa natriumfenyylibutyraatin konjugaatiotuotteiden erittymiseen munuaisista.

Haloperidolin ja valproaatin aiheuttamasta hyperammonemiasta on julkaisuja. Kortikosteroidit voivat aiheuttaa proteiinien pilkkoutumista ja näin lisätä plasman ammoniakkin pitoisuutta. Näitä lääkkeitä käytettäessä suositellaan plasman ammoniakkipitoisuuksien seuranta tavallista useammin.

### **4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys**

### *Raskaus*

Tämän lääkkeen turvallista käyttöä raskauden aikana ei ole voitu varmistaa. Eläinkokeiden perusteella esiintyy lisääntymisjärjestelmään kohdistuvaa toksisuutta, esimerkiksi sikiön kehitykseen kohdistuvaa vaikutusta. Rotan pentujen sikiövaiheessa tapahtunut altistaminen fenyyliasetaatille (fenyylibutyraatin aktiivinen metaboliitti) aiheutti leesioita aivojen kuorikerroksen pyramidaalisoluissa; tuojahaarakkeet olivat normaalia pitempiä ja ohuempia sekä niiden määrä oli vähentynyt. Tämän löydöksen merkitys raskaana oleville naisille ei ole tiedossa; joten AMMONAPS on kontraindisoitu raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

**Lisääntymisissä olevan naisen on huolehdittava raskauden ehkäisystä.**

### *Imetys*

Kun rotanpoikasille annettiin subkutaanisesti korkea annos fenyyliasetaattia (190–474 mg/kg), havaittiin vähentynyt proliferaatio ja lisääntynyt neuronikato ja myeliinikato. Aivojen hermosolujen synapsien kehitys hidastui ja toimivien hermopäätteiden määrä väheni isoissa aivoissa, mikä johti aivojen kehityksen taantumiseen. Fenyyliasetaatin erittymisestä äidin maitoon ei ole varmaa tietoa, minkä vuoksi AMMONAPSin käyttö on kontraindisoitu imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä lääketutkimuksissa AMMONAPSilla 56 %:lla potilaista esiintyi vähintään yksi haittatapahtuma. 78 %:n näistä ei katsottu liittyvän AMMONAPSiin.

Haittavaikutukset kohdistuivat pääosin lisääntymis- ja ruoansulatuselimistöön. Ne on lueteltu seuraavassa elimistöluokan ja yleisyyden perusteella. Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### *Veri ja imukudos*

Yleinen: anemia, trombosytopenia, leukopenia, leukosytoosi, trombosytomia

Melko harvinainen: aplastinen anemia, mustelma

### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Yleinen: metabolinen asidoosi, alkaloosi, heikentynyt ruokahalu

### *Psyykkiset häiriöt*

Yleinen: depressio, ärtyneisyys

### *Hermosto*

Yleinen: hetkellinen tajuttomuus, päänsärky

### *Sydän*

Yleinen: odeema

Melko harvinainen: rytmihäiriö

### *Ruoansulatuselimistö*

Yleinen: mahakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, makuhäiriöt,

Melko harvinainen: pankreatiitti, mahahaava, veristä vuotoa peräaukosta, mahan limakalvon tulehdus

### *Iho ja ihonalainen kudos*

Yleinen: ihottuma, ihon epänormaali haju

### *Munuaiset ja virtsatiet*

Yleinen: Renaalinen tubulaarinen asidoosi

### *Sukupuolielimet ja rinnat*

Hyvin yleinen: Amenorrea, epäsäännöllinen kuukautiskierto

### *Tutkimukset*

Yleinen: veren alentuneet kalium-, albumiini-, kokonaisproteiini- ja fosfaattitasot. Kohonnut veren alkaalinen fosfataasi, transaminaasit, bilirubiini, virtsahappo, kloridi, fosfaatti ja natrium. Painonnousu.

Mahdollinen AMMONAPS:in (450 mg/kg/d) myrkyvaikutus raportoitiin 18-vuotiaalla anorektisella naispotilaalla, jolle kehittyi metabolinen enkefalopatia, johon liittyivät maitohappoasidoosi, vakava hypokalemia, pansytopenia, perifeerinen neuropatia ja haimatulehdus. Potilas parani annoksen pienentämisen jälkeen, lukuun ottamatta toistuvia haimatulehdus-tapauksia, jotka lopulta johtivat hoidon lopettamiseen.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#), luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yksi yliannostustapaus sattui 5-kuukautisella vauvalla, joka sai vahingossa kerta-annoksen 10 g (1370 mg/kg). Potilaalle kehittyi ripulia, ärtyneisyyttä ja metabolista asidoosia, johon liittyi hypokalemiaa. Potilas toipui 48 tunnissa oireidenmukaisen hoidon jälkeen.

Nämä oireet liittyvät fenyylisetaatin akkumulaatioon. Fenyylisetaatilla on osoitettu olevan annostusta rajoittavaa neurotoksisuutta suonensisäisesti annettuna 400 mg/kg/päivä:n annostukseen asti. Ilmenemismuotoja olivat pääasiallisesti uneliaisuus, väsymys ja huimaus; vähemmän yleisiä olivat: sekavuus, päänsärky, makuhäiriöt, huonokuuloisuus, ajan ja paikan tajun menetys, heikentynyt muisti ja ennestään esiintyneen neuropatian pahentuminen.

Jos potilas saa yliannostuksen, hoito on syytä lopettaa ja aloittaa tukihoito.

Hemodialyysistä ja peritoneaalidialyysistä saattaa olla apua.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruuansulatuselimestön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16A X03.

Natriumfenyylibutyraatti on pro-drug, joka metaboloituu fenyylisetaatiksi nopeasti. Fenyylisetaatti on metabolisesti aktiivinen aine. Se konjugoituu glutamiinin kanssa muodostaen fenyylisetyyylglutamiinin, joka erittyy munuaisten kautta. Natriumfenyylibutyraatti vastaa ureaa (mol/mol) kummankin sisältäessä 2 moolia typpeä. Tämän vuoksi fenyylisetyyylglutamiini muodostaa vaihtoehtoisen tien typen eritykselle. Perustuen eritystutkimuksiin potilailta, joilla on ureakierron häiriö, voidaan laskea, että jokaista annettua grammaa natriumfenyylibutyraattia kohden muodostuu 0,12 – 0,15 g fenyyliglutamiinityppeä. Tämän seurauksena plasman kohonnut ammoniakki- ja glutamiinipitoisuudet vähenevät potilailta, joilla on ureakierron häiriö. On tärkeää, että päästään varhaiseen diagnoosiin ja että hoito aloitetaan välittömästi eloonjäämisen ja hoitotuloksen parantamiseksi.

Aikaisemmin *vastasyntyneillä* ilmenevä taudin muoto johti lähes aina kuolemaan ensimmäisen elinvuoden aikana, vaikka potilasta hoidettiin peritoneaalidialyysillä ja välttämättömillä aminohapoilla tai niiden typpivapailta analogeilla. Käyttämällä hemodialyysiä, vaihtoehtoisia metaboliiteita (natriumfenylibutyraatti, natriumbentsoaatti, natriumfenyliasettaatti), proteiinirajoitteista dieettiä ja joissain tapauksissa aminohapposupplementaatiota on eloonjääminen lisääntynyt lähes 80 % taudin jo vastasyntyneillä diagnosoitavassa muodossa. Henkinen jälkeenyneisyys oli kuitenkin tavallista näillä potilailla.

Potilailla, joilla tauti diagnosoitiin raskauden aikana ja joita hoidettiin ennen kuin he saivat hyperammonemisen enkefalopatiakohtauksen, eloonjääminen oli 100 %. Näillekin potilaille kehittyi kognitiivisten toimintojen heikentymistä tai muita neurologisia oireita.

Myöhään alkavassa taudin muodossa, johon lukeutuvat ornitiini- transkarbamylaasin puutoksen suhteen heterosygoottiset naiset, jotka paranivat hyperammonemisestä enkefalopatiasta ja joita hoidettiin natriumfenylibutyraatilla ja proteiinirajoituksilla, eloonjäämismahdollisuus oli 98 %. Enemmistöllä näistä potilaista älykkyyssosamäärä vastasi matalaa normaalia/henkisesti taantunutta rajatapausta ja kognitiivinen suoriutumisen pysyi suhteellisen vakaana fenylibutyraattihoidon aikana.

Hoidolla ei todennäköisesti voida vaikuttaa jo ilmenneisiin neurologisiin oireisiin ja neurologiset toiminnot saattavat huonontua joillain potilailla.

AMMONAPS-hoito voi olla elinikäinen, ellei potilaalle tehdä maksansiirtoa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Fenylibutyraatin tiedetään hapettuvan fenyliasettaatiksi, joka entsyymaattisesti konjugoituu glutamiiniin muodostaen fenyliasettyyliglutamiinin maksassa ja munuaisissa. Myös maksan ja veren esteraasit hydrolysoivat fenyliasettaatin.

Fenylibutyraatin plasma- ja virtsapitoisuuksia on mitattu terveiltä aikuisilta paastonäytteinä heidän saatuaan 5 g fenylibutyraattia kerta-annoksena sekä potilailta, joilla on ureakiertoon vaikuttava sairaus, hemoglobinopatia ja kirroosi. Nämä potilaat saivat kerta-annoksen ja toistuvan annoksen, enimmillään 20 g vuorokaudessa (kontrolloimattomia kokeita). Fenylibutyraatin ja sen metaboliittien erittymistä on tutkittu syöpäpotilailla suonensisäisen natriumfenylibutyraatti- (ad 2 g/m<sup>2</sup>) tai fenyliasettaatti-infusion jälkeen.

### *Imeytyminen*

Fenylibutyraatti imeytyy tableteista nopeasti paasto-olosuhteissa: 5 g:n tablettikerta-annoksen jälkeen mitattavia plasmapitoisuuksia ilmenee 15 minuuttia lääkkeen antamisesta. Keskimääräinen aika huippupitoisuuden saavuttamiseksi on 1,35 tuntia annostelusta, ja keskimääräinen huippupitoisuus on 218 µg/ml. Eliminaation puoliintumisajaksi arvioitiin 0,8 tuntia.

Ruoan vaikutusta imeytymiseen ei tunneta.

### *Jakautuminen*

Fenylibutyraatin jakautumistila on 0,2 l/kg.

### *Biotransformaatio*

Natriumfenylibutyraatin 5 g:n tabletin kerta-annostuksen jälkeen fenyliasettaatin mitattavia plasmapitoisuuksia havaittiin 30 ja fenyliasettyyliglutamiinin 60 minuutin kuluttua antamisesta. Vastaavat keskimääräiset ajat huippupitoisuuteen ovat 3,74 ja 3,43 tuntia, ja keskimääräiset huippupitoisuudet ovat 48,5 ja 68,5 µg/ml. Eliminaation puoliintumisajat olivat vastaavasti 1,2 ja 2,4 tuntia.

Tutkimukset, joissa käytettiin korkeita suonensisäisiä fenyliasettaattipitoisuuksia, osoittivat farmakokinetiikan epälineaarisuuden. Toistuvalla fenyliasettaattiannostuksella oli ominaista indusoitava poistuma. Useimmilla potilailla, joilla oli ureakierron häiriöitä tai hemoglobinopatia ja joita hoidettiin erilaisilla fenylibutyraattiannoksilla (300–650 mg/kg/päivä eli jopa 20 g/päivä),

fenyylisetaattia ei havaittu plasmassa seuraavana päivänä. Fenyylisetaatin muuntuminen fenyylisetyylyglutamiksi voi olla hitaampaa potilailla, joilla on maksan toiminnan vajaus. Kuudesta maksakirroosipotilaasta, jotka saivat toistuvan natriumfenyylibutyraattiannoksen suun kautta (20 g/päivä jaettuna kolmeen annokseen), kolmella havaittiin viisinkertaisia fenyylisetaattipitoisuuksia kolmantena hoitopäivänä verrattuna ensimmäisiin annoksiin.

Terveillä koehenkilöillä havaittiin ero sukupuolten välillä fenyylibutyraatin ja fenyylisetaatin mutta ei fenyylisetyylyglutamiinin farmakokineettisissä muuttujissa (AUC ja  $C_{max}$  noin 30–50 % suurempia naisilla). Tämä voi johtua natriumfenyylibutyraatin lipofiilisyydestä ja tämän seurauksena eroista jakautumistilavuudessa.

#### *Eliminaatio*

Noin 80–100 % lääkkeestä erittyy munuaisten kautta 24 tunnin sisällä fenyylisetyylyglutamiinin konjugaattina.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Natriumfenyylibutyraatin tulos oli negatiivinen kahdessa mutageenisyytestissä: Amesin testissä sekä mikronucleus-testissä. Tulokset osoittavat, että natriumfenyylibutyraatilla ei ollut mutageenisia vaikutuksia Amesin testissä metabolisen aktivaation jälkeen tai ilman sitä. Micronucleus-testin tulokset osoittavat, että natriumfenyylibutyraatilla ei ollut klastogeenistä vaikutusta rotilla, joita oli hoidettu sekä toksisilla että ei-toksisilla annoksilla (rotat tutkittiin 24 ja 48 tuntia oraalisen 878-2800 mg/kg kerta-annoksen jälkeen). Natriumfenyylibutyraatin karsinogeenisuutta tai vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mikrokristallinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Lapsiturvallisella korkilla varustettu HDPE-pullo, joka sisältää 250 tai 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Immedica Pharma AB  
SE-113 29 Tukholma  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/120/001 (250 tablettia)  
EU/1/99/120/002 (500 tablettia)

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08/12/1999  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08/12/2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AMMONAPS 940 mg/g rakeet

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma rakeita sisältää 940 mg natriumfenyylibutyraattia.

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi pieni mittalusikallinen rakeita sisältää 6,5 mmol (149 mg) natriumia.

Yksi keskikokoinen mittalusikallinen rakeita sisältää 17,7 mmol (408 mg) natriumia.

Yksi iso mittalusikallinen rakeita sisältää 52,2 mmol (1 200 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet.

Rakeet ovat luonnonvalkoisia.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

AMMONAPSia käytetään virtsa-ainekierron häiriöiden pitkäaikaisen hoidon lisänä käsittäen mm. seuraavien entsyymien puutostilat: karbamyylifosfaattisyntetaasi, ornitiinitranskarbamyylaasi tai arginiinimeripihkahapposyntetaasi.

Lääke on indikoitu kaikille potilaille, joilla häiriö ilmenee jo vastasyntyneenä (täydellinen entsyymipuutos, joka ilmenee 28 ensimmäisen elinpäivän aikana). Lääke on myös indikoitu potilaille, joilla entsyymipuutos ilmenee myöhemmin (osittainen entsyymipuutos, joka ilmenee ensimmäisen elinkuukauden jälkeen) ja joilla on esiintynyt hyperammoneeminen enkefalopatia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

AMMONAPS-hoito tulisi tapahtua sellaisen erikoislääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta virtsa-ainekierron häiriöistä.

AMMONAPS-rakeet annetaan suun kautta (imeväisille ja lapsille jotka eivät kykene nielemään tabletteja ja potilaille, joilla on nielemishäiriö) tai gastrostomian tai nenä-mahaletkun kautta.

Päivittäinen annos tulee sovittaa potilaan elimistön kykyyn käsitellä proteiineja sekä kasvun ja kehityksen vaatimaan päivittäiseen proteiinitarpeeseen.

Kliinisen kokemuksen mukaan natriumfenyylibutyraatin päiväannos on:

- 450–600 mg/kg/vrk vastasyntyneille, imeväisille ja lapsille jotka painavat alle 20 kg
- 9,9–13,0 g/m<sup>2</sup>/vrk yli 20 kg painaville lapsille sekä nuorille ja aikuisille.

Yli 20 g:n vuorokausiannoksen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu.

*Hoidon seuranta:* Plasman ammoniakkin, arginiinin, välttämättömien aminohappojen (erityisesti haaraketjuisten aminohappojen), karnitiinin ja seerumin proteiinien pitoisuuksien tulisi pysyä normaalitasolla. Plasman glutamiinipitoisuuksien tulee alittaa 1000 µmol/l.

*Ravitsemuksellinen tukihoido:* AMMONAPS-hoito on yhdistettävä proteiinirajoitukseen ja eräissä tapauksissa välttämättömien aminohappojen ja karnitiinin lisäannoksiin.

Sitrulliinin ja arginiinin supplementaatiota annoksella 0,17 g/kg/vrk tai 3,8 g/m<sup>2</sup>/vrk tarvitaan karbamyylifosfaattisyntetaasin tai ornitiinitranskarbamyylaasin puutoksessa *vastasyntyneillä*. Arginiinin supplementaatiota annoksella 0,4–0,7 g/kg/vrk tai 8,8–15,4 g/m<sup>2</sup>/vrk tarvitaan potilailla, joilla on diagnosoitu arginiinimeripihkahapposukkinaattisyntetaasin puutos.

Jos lisäravinteiden anto on aiheellista, suositellaan proteiinivapaita tuotteita.

Vuorokausiannos tulee jakaa yhtä suuriin annoksiin ja antaa ruokailun yhteydessä pienille lapsille esim. 4–6 kertaa vuorokaudessa. Kun rakeet annetaan suun kautta, ne tulee sekoittaa kiinteisiin ruokiin (kuten peruna- tai omenasoseeseen) tai nestemäisiin ruokiin (kuten veteen, omena- tai appelsiinimehuun tai proteiinittomiin vauvanmaitoseoksiin).

Pakkauksessa on kolme mittalusikkaa, joilla voidaan annostella 1,2 g, 3,3 g tai 9,7 g natriumfenyylibutyraattia. Pulloa on ravistettava kevyesti ennen annostelua.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Raskaus.
- Imetys.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tämä lääkevalmiste sisältää 124 mg (5,4 mmol) natriumia yhtä natriumfenyylibutyraatti-grammaa kohden vastaten 6% WHO:n suosittelemasta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta.

Tämän valmisteen suurin suositeltu enimmäisvuorokausiannos sisältää 2,5 g natriumia, joka vastaa 124 % WHO:n suosittelemasta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta.

AMMONAPS-valmisteen katsotaan sisältävän runsaasti natriumia. Tämä pitäisi ottaa huomioon erityisesti henkilöillä, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

AMMONAPS-valmistetta tulisi näin ollen käyttää varoen potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, samoin kuin muissa kliinisissä tiloissa, joihin liittyy natriumin retentio ja turvotus.

Koska natriumfenyylibutyraatti metaboloituu maksassa ja erittyy munuaisten kautta, tulisi AMMONAPSia käyttää varoen potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Seerumin kaliumarvoja tulee tarkkailla hoidon aikana, koska fenyyliasetyyliglutamiinin erittyminen munuaisten kautta saattaa lisätä kaliumin menetystä virtsaan.

Akuutti hyperammoneminen enkefalopatia voi uusiutua osalla potilaista hoidosta huolimatta.

AMMONAPSia ei suositella hoidoksi akuuttiin hyperammonemiaan, joka on lääketieteellinen hätätapaus.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Samanaikainen probenesidin käyttö voi vaikuttaa natriumfenyylibutyraatin konjugaatiotuotteiden erittymiseen munuaisista.

Haloperidolin ja valproaatin aiheuttamasta hyperammonemiasta on julkaisuja. Kortikosteroidit voivat aiheuttaa proteiinien pilkkoutumista ja näin lisätä plasman ammoniakkin pitoisuutta. Näitä lääkkeitä käytettäessä suositellaan plasman ammoniakkipitoisuuksien seurantaa tavallista useammin.

### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

### *Raskaus*

Tämän lääkkeen turvallista käyttöä raskauden aikana ei ole voitu varmistaa. Eläinkokeiden perusteella esiintyy lisääntymisjärjestelmään kohdistuvaa toksisuutta, esimerkiksi sikiön kehitykseen kohdistuvaa vaikutusta. Rotan pentujen sikiövaiheessa tapahtunut altistaminen fenyyliasetaatille (fenyylibutyraatin aktiivinen metaboliitti) aiheutti leesioita aivojen kuorikerroksen pyramidaalisoluissa; tuojahaarakkeet olivat normaalia pitempiä ja ohuempia sekä niiden määrä oli vähentynyt. Tämän löydöksen merkitys raskaana oleville naisille ei ole tiedossa; joten AMMONAPS on kontraindisoitu raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

**Lisääntymisiässä olevan naisen on huolehdittava raskauden ehkäisystä.**

### *Imetys*

Kun rotanpoikasille annettiin subkutaanisesti korkea annos fenyyliasetaattia (190-474 mg/kg), havaittiin vähentynyt proliferaatio ja lisääntynyt neuronikato ja myeliinikato. Aivojen hermosolujen synapsien kehitys hidastui ja toimivien hermopäätteiden määrä väheni isoissa aivoissa, mikä johti aivojen kehityksen taantumiseen. Fenyyliasetaatin erittymisestä äidin maitoon ei ole varmaa tietoa, minkä vuoksi AMMONAPSin käyttö on kontraindisoitu imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä lääketutkimuksissa AMMONAPSilla 56 %:lla potilaista esiintyi vähintään yksi haittatapahtuma. 78 %:n näistä ei katsottu liittyvän AMMONAPSiin.

Haittavaikutukset kohdistuivat pääosin lisääntymis- ja ruoansulatuselimistöön. Ne on lueteltu seuraavassa elimistöluokan ja yleisyyden perusteella. Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### *Veri ja imukudos*

Yleinen: anemia, trombositopenia, leukopenia, leukosytoosi, trombositemia

Melko harvinainen: aplastinen anemia, mustelma

### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Yleinen: metabolinen asidoosi, alkaloosi, heikentynyt ruokahalu

### *Psyykkiset häiriöt*

Yleinen: depressio, ärtyneisyys

### *Hermosto*

Yleinen: hetkellinen tajuttomuus, päänsärky

### *Sydän*

Yleinen: ödeema

Melko harvinainen: rytmihäiriö

### *Ruoansulatuselimistö*

Yleinen: mahakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, makuhäiriöt,

Melko harvinainen: pankreatiitti, mahahaava, veristä vuotoa peräaukosta, mahan limakalvon tulehdus

### *Iho ja ihonalainen kudos*

Yleinen: Ihottuma, ihon epänormaali haju

### *Munuaiset ja virtsatiet*

Yleinen: renaalinen tubulaarinen asidoosi

### *Sukupuolielimet ja rinnat*

Hyvin yleinen: amenorrea, epäsäännöllinen kuukautiskierto

### *Tutkimukset*

Yleinen: veren alentuneet kalium-, albumiini-, kokonaisproteiini- ja fosfaattitasot. Kohonnut veren alkaalinen fosfataasi, transaminaasit, bilirubiini, virtsahappo, kloridi, fosfaatti ja natrium. Painonnousu.

Mahdollinen AMMONAPS:in (450 mg/kg/d) myrkyvaikutus raportoitiin 18-vuotiaalla anorektisella naispotilaalla, jolle kehittyi metabolinen enkefalopatia, johon liittyivät maitohappoasidoosi, vakava hypokalemia, pansytopenia, perifeerinen neuropatia ja haimatulehdus. Potilas parani annoksen pienentämisen jälkeen, lukuun ottamatta toistuvia haimatulehdus-tapauksia, jotka lopulta johtivat hoidon lopettamisen.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#), luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yksi yliannostustapaus sattui 5-kuukautisella vauvalla, joka sai vahingossa kerta-annoksen 10 g (1370 mg/kg). Potilaalle kehittyi ripulia, ärtyneisyyttä ja metabolista asidoosia, johon liittyi hypokalemiaa. Potilas toipui 48 tunnissa oireidenmukaisen hoidon jälkeen.

Nämä oireet liittyvät fenyylisetaatin akkumulaatioon. Fenyylisetaatilla on osoitettu olevan annostusta rajoittavaa neurotoksisuutta suonensisäisesti annettuna 400 mg/kg/päivä:n annostukseen asti. Ilmenemismuotoja olivat pääasiassa uneliaisuus, väsymys ja huimaus; vähemmän yleisiä olivat: sekavuus, päänsärky, makuhäiriöt, huonokuuloisuus, ajan ja paikan tajun menetys, heikentynyt muisti ja ennestään esiintyneen neuropatian pahentuminen.

Jos potilas saa yliannostuksen, hoito on syytä lopettaa ja aloittaa tukihoito.

Hemodialyysistä ja peritoneaalidialyysistä saattaa olla apua.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruuansulatuselimestön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16A X03.

Natriumfenyylibutyraatti on pro-drug, joka metaboloituu fenyylisetaatiksi nopeasti. Fenyylisetaatti on metabolisesti aktiivinen aine. Se konjugoituu glutamiinin kanssa muodostaen fenyylisetyyliglutamiinin, joka erittyy munuaisten kautta. Natriumfenyylibutyraatti vastaa ureaa (mol/mol) kummankin sisältäessä 2 moolia tyyppeä. Tämän vuoksi fenyylisetyyliglutamiini muodostaa vaihtoehtoisen tien tyypin eritykselle. Perustuen eritystutkimuksiin potilailla, joilla on ureakierron häiriö, voidaan laskea, että jokaista annettua grammaa natriumfenyylibutyraattia kohden muodostuu 0,12 – 0,15 g fenyyliglutamiinityyppeä. Tämän seurauksena plasman kohonnut ammoniakki- ja glutamiinipitoisuudet vähenevät potilailla, joilla on ureakierron häiriö. On tärkeää, että päästään varhaiseen diagnoosiin ja että hoito aloitetaan välittömästi eloonjäämisen ja hoitotuloksen parantamiseksi.

Aikaisemmin *vastasyntyneillä* ilmenevä taudin muoto johti lähes aina kuolemaan ensimmäisen elinvuoden aikana vaikka potilasta hoidettiin peritoneaalidialyysillä ja välttämättömillä aminohapoilla tai niiden typpivapailta analogeilla. Käyttämällä hemodialyysiä, vaihtoehtoisia metaboliiteita (natriumfenylibutyraatti, natriumbentsoaatti, natriumfenyliasettaatti), proteiinirajoitteista dieettiä ja joissain tapauksissa aminohapposupplementaatiota on eloonjääminen lisääntynyt lähes 80 % taudin jo vastasyntyneillä diagnosoitavassa muodossa. Henkinen jälkeenyneisyys oli kuitenkin tavallista näillä potilailla.

Potilailla, joilla tauti diagnosoitiin raskauden aikana ja joita hoidettiin ennen kuin he saivat hyperammonemisen enkefalopatiakohtauksen, eloonjääminen oli 100 %. Näillekin potilaille kehittyi kognitiivisten toimintojen heikentymistä tai muita neurologisia oireita.

*Myöhään alkavassa* taudin muodossa, johon lukeutuvat ornitiini- transkarbamylaasin puutoksen suhteen heterosygoottiset naiset, jotka paranivat hyperammonemisestä enkefalopatiasta ja joita hoidettiin natriumfenylibutyraatilla ja proteiinirajoituksilla, eloonjäämismahdollisuus oli 98 %. Enemmistöllä näistä potilaista älykkyyssosamäärä vastasi matalaa normaalia/henkisesti taantunutta rajatapausta, ja kognitiivinen suoriutuminen pysyi suhteellisen vakaana fenylibutyraattihoidon aikana.

Hoidolla ei todennäköisesti voida vaikuttaa jo ilmenneisiin neurologisiin oireisiin ja neurologiset toiminnot saattavat huonontua joillain potilailla.

AMMONAPS-hoito voi olla elinikäinen, ellei potilaalle tehdä maksan-siirtoa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Fenylibutyraatin tiedetään hapettuvan fenyliasettaatiksi, joka entsyymaattisesti konjugoituu glutamiiniin muodostaen fenyliasettyyliglutamiinin maksassa ja munuaisissa. Myös maksan ja veren esteraasit hydrolysoivat fenyliasettaatin.

Fenylibutyraatin plasma- ja virtsapitoisuuksia on mitattu terveiltä aikuisilta paastonäytteinä heidän saatuaan 5 g fenylibutyraattia kerta-annoksena sekä potilailta, joilla on ureakiertoon vaikuttava sairaus, hemoglobinopatia ja kirroosi. Nämä potilaat saivat kerta-annoksen ja toistuvan annoksen, enimmillään 20 g vuorokaudessa (kontrolloimattomia kokeita). Fenylibutyraatin ja sen metaboliittien erittymistä on tutkittu syöpäpotilailla suonensisäisen natriumfenylibutyraatti- (ad 2 g/m<sup>2</sup>) tai fenyliasettaatti-infusion jälkeen.

### *Imeytyminen*

Fenylibutyraatti imeytyy nopeasti paasto-olosuhteissa: 5 g:n oraalisen rakeina otetun kerta-annoksen jälkeen mitattavia plasmapitoisuuksia ilmenee 15 minuuttia lääkkeen antamisesta. Keskimääräinen aika huippupitoisuuden saavuttamiseksi on 1 tunti annostelusta ja keskimääräinen huippupitoisuus on 195 µg/ml. Eliminaation puoliintumisajaksi arvioitiin 0,8 tuntia. Ruoan vaikutusta imeytymiseen ei tunneta.

### *Jakautuminen*

Fenylibutyraatin jakautumistila on 0,2 l/kg.

### *Biotransformaatio*

Natriumfenylibutyraattijauheen 5 g:n kerta-annostuksen jälkeen fenyliasettaatin mitattavia plasmapitoisuuksia havaittiin 30 ja fenyliasettyyliglutamiinin 60 minuutin kuluttua antamisesta. Vastaavat keskimääräiset ajat huippupitoisuuteen ovat 3,55 ja 3,23 tuntia, ja keskimääräiset huippupitoisuudet ovat 45,3 ja 62,8 µg/ml. Eliminaation puoliintumisajat olivat vastaavasti 1,3 ja 2,4 tuntia.

Tutkimukset, joissa käytettiin korkeita suonensisäisiä fenyliasettaattipitoisuuksia, osoittivat farmakokinetiikan epälineaarisuuden. Toistuvalla fenyliasettaattiannostuksella oli ominaista indusoitava poistuma. Useimmilla potilailla, joilla oli ureakierron häiriöitä tai hemoglobinopatia ja

joita hoidettiin erilaisilla fenyylilibutyraattiannoksilla (300–650 mg/kg/päivä eli jopa 20 g/päivä), fenyyliasetaattia ei havaittu plasmassa seuraavana päivänä. Fenyyliasetaatin muuntuminen fenyyliasetyylyglutamiiniksi voi olla hitaampaa potilailla, joilla on maksan toiminnan vajaus. Kuudesta maksakirroosipotilaasta, jotka saivat toistuvan natriumfenyylilibutyraattiannoksen suun kautta (20 g/päivä jaettuna kolmeen annokseen), kolmella havaittiin viisinkertaisia fenyyliasetaattipitoisuuksia kolmantena hoitopäivänä verrattuna ensimmäisiin annoksiin.

Terveillä koehenkilöillä havaittiin ero sukupuolten välillä fenyylilibutyraatin ja fenyyliasetaatin mutta ei fenyyliasetyylyglutamiinin farmakokineettisissä muuttujissa (AUC ja  $C_{max}$  noin 30–50 % suurempia naisilla). Tämä voi johtua natriumfenyylilibutyraatin lipofiilisyydestä ja tämän seurauksena eroista jakautumistilavuudessa.

#### *Eliminaatio*

Noin 80-100 % lääkkeestä erittyy munuaisten kautta 24 tunnin sisällä fenyyliasetyylyglutamiinin konjugaattina.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Natriumfenyylilibutyraatin tulos oli negatiivinen kahdessa mutageenisyytestissä: Amesin testissä sekä mikronucleus-testissä. Tulokset osoittavat, että natriumfenyylilibutyraatilla ei ollut mutageenisia vaikutuksia Amesin testissä metabolisen aktivaation jälkeen tai ilman sitä. Micronucleus-testin tulokset osoittavat, että natriumfenyylilibutyraatilla ei ollut klastogeenistä vaikutusta rotilla, joita oli hoidettu sekä toksisilla että ei-toksisilla annoksilla (rotat tutkittiin 24 ja 48 tuntia oraalisen 878-2800 mg/kg kerta-annoksen jälkeen). Natriumfenyylilibutyraatin karsinogeenisuutta tai vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kalsiumstearaatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Lapsiturvallisella korkilla varustettu HDPE-pullo, joka sisältää 266 g tai 532 g rakeita. Pakkauksessa on kolme erikokoista mittalusikkaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

On suositeltavaa ottaa kukkurallinen lusikallinen pakkauksesta ja tasoittaa se esimerkiksi veitsellä. Tällä tavoin saadaan seuraavat annokset natriumfenyylibutyraattia: pieni 1,2 g, keskikokoinen 3,3 g ja suuri mittalusikka 9,7 g.

Jos käytetään mahaletkua, AMMONAPS-rakeet voidaan liuottaa veteen ennen käyttöä (5 g natriumfenyylibutyraattia liukenee 10 ml:aan vettä). Huomioi, että tällöin muodostuu yleensä maitomainen valkoinen suspensio.

Jos AMMONAPS-rakeet lisätään ruokaan, veteen tai muuhun nesteeseen, on tärkeää, että se otetaan heti sekoittamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Immedica Pharma AB  
SE-113 29 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/120/003 (532 g rakeita)  
EU/1/99/120/004 (532 g rakeita)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.12.1999  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.12.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**



**A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU  
40 boulevard de Champaret  
BOURGOIN JALLIEU  
38300  
Ranska

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

Ei oleellinen.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN  
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS JA PULLOETIKETTI TABLETEILLE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMMONAPS 500 mg tabletit  
natriumfenyylibutyaatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen tabletti sisältää 500 mg natriumfenyylibutyaattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää natriumia, tarkemmat tiedot pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

250 tablettia  
500 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Immedica Pharma AB  
SE-113 29 Stockholm  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/120/001 250 tablettia  
EU/1/99/120/002 500 tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ammonaps 500 mg  
[vain ulkopakkaus]

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero}  
SN: {numero}  
NN: {numero}

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS JA PULLOETIKETTI RAKEILLE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AMMONAPS 940 mg/g rakeet  
natriumfenyylibutyraatti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 g rakeita sisältää 940 mg natriumfenyylibutyraattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää natriumia, tarkemmat tiedot pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

266 g rakeet  
532 g rakeet  
Pakkauksessa on kolme erikokoista mittalusikkaa.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Immedica Pharma AB  
SE-113 29 Stockholm  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/120/003 266 g rakeita  
EU/1/99/120/004 532 g rakeita

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

[Vapautettu pistekirjoituksesta]

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero}  
SN: {numero}  
NN: {numero}

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste; Tietoa käyttäjälle**

### **AMMONAPS 500 mg tabletit** natriumfenyylibutyraatti

**Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä AMMONAPS on ja mihin sitä käytetään.
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AMMONAPSia.
3. Miten AMMONAPSia käytetään.
4. Mahdolliset haittavaikutukset.
5. AMMONAPSin säilyttäminen.
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä AMMONAPS on ja mihin sitä käytetään**

AMMONAPSia käytetään virtsa-ainekierron häiriöissä. Nämä harvinaiset häiriöt johtuvat määrättyjen maksaentsyymien puutteesta ja siten maksa ei pysty hajottamaan typpiä. Typpi on proteiinien ainesosa ja siksi typpi kerääntyy elimistöön proteiinien syönnin jälkeen. Jännöstyppi ammoniakkin muodossa on erityisen myrkyllistä aivoille ja johtaa vakavissa tapauksissa tajunnan tason laskuun ja tajuttomuuteen. AMMONAPS auttaa elimistöä pääsemään eroon jännöstyypistä, mikä vähentää ammoniakkin määrää elimistössä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AMMONAPSia**

##### **Älä käytä AMMONAPSia**

- jos olet raskaana.
- jos imetät.
- jos olet allerginen (yliherkkä) natriumfenyylibutyraatille tai AMMONAPSin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa:

- jos sinun on vaikea niellä, koska AMMONAPS saattaa juuttua ruokatorveen ja aiheuttaa ruokatorven haavauman. Jos sinulla on nielemisvaikeuksia, on suositeltavaa käyttää AMMONAPS-rakeita.
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö tai muu natriumin poistumista haittava sairaus, koska tämän valmisteen sisältämä ruokasuola voi huonontaa tilaasi.
- jos sinulla on huonontunut munuaisten tai maksan toiminta, koska AMMONAPS poistuu elimistöstä munuaisten ja maksan kautta.
- annettaessa sitä pienille lapsille, koska he saattavat olla kykenemättömiä nielemaan tabletit ja voivat tukehtua. Pienille lapsille suositellaan AMMONAPS-rakeiden käyttöä.

AMMONAPS-hoito on yhdistettävä lääkärin tai ravitsemusterapeutin sinua varten suunnittelemaan vähäproteiiniseen dieettiin. Sinun tulee tarkasti noudattaa tätä dieettiä.

AMMONAPS ei estä äkillisen hyperammonemiavaiheen uusiutumista kokonaan, joten se ei sovi tämän lääketieteellisen hätätilanteen hoidoksi.

Jos tarvitaan laboratorionäytteitä, on tärkeää muistuttaa lääkärinä AMMONAPSin käyttämisestä, koska natriumfenyylibutyraatti saattaa vaikuttaa joidenkin laboratoriotulosten tuloksiin.

### **Muut lääkevalmisteet ja AMMONAPS**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät seuraavia aineita sisältäviä lääkevalmisteita:

- valproaatti (epilepsialääke)
- haloperidoli (käytetään tietyissä psykoottisissa häiriöissä)
- kortikosteroidit (kortisonia muistuttavat lääkkeet, joita käytetään helpottamaan tulehtuneita alueita kehossa)
- probenesidi (kihtiin liittyvän veren virtsahapon runsauden hoitoon)

Nämä lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa AMMONAPSin tehoon. Veriarvoja on seurattava laboratoriotulosten tavallista useammin. Jos et tiedä, sisältävätkö käyttämäsi lääkevalmisteet näitä aineita, kysy asiasta lääkäriltäsi tai apteekista.

### **Raskaus ja imetys**

Älä käytä AMMONAPSia raskauden aikana, koska se saattaa vaikuttaa kasvavaan sikiöön haitallisesti. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, käytä AMMONAPS-hoidon aikana luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Jos imetät, älä käytä AMMONAPSia, koska se saattaa kulkeutua äidinmaitoon ja vaikuttaa lapseen haitallisesti.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

### **AMMONAPS sisältää natriumia**

Kukin AMMONAPS-tabletti sisältää 62 mg natriumia.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos tarvitset pidemmän aikaa 6 tai useampia tabletteja päivittäin, varsinkin jos sinua on neuvottu noudattamaan vähäsuolaista (vähänatriumista) ruokavaliota.

## **3. Miten AMMONAPSia käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Annostus**

Päivittäinen AMMONAPS-annos määritetään valkuaisaineiden sietokyvyn, ruokavalion ja painon tai ihon pinta-alan mukaan. Siksi tarvitaan säännöllisiä verikokeita oikean päivittäisen annoksen määrittämiseksi. Lääkäri kertoo, kuinka monta tablettia sinun on otettava.

### **Antotapa**

AMMONAPS on otettava yhtä suuriin annoksiin jaettuna ruokailun yhteydessä (esimerkiksi kolme kertaa vuorokaudessa). Ota AMMONAPS runsaan vesimäärän kera.

AMMONAPS-hoidon yhteydessä on noudatettava erityistä vähäproteiinista ruokavaliota.

AMMONAPS- tabletteja ei tule antaa lapsille, jotka eivät kykene nielaisemaan niitä. Heille suositellaan AMMONAPS- rakeiden käyttämistä.

Hoitoa on jatkettava ja ruokavaliota noudatettava koko elämän ajan, paitsi jos sinulle suoritetaan onnistunut maksansiirto.

#### **Jos käytät enemmän AMMONAPSia kuin Sinun pitäisi**

Potilaat, jotka ottivat hyvin suuria AMMONAPS-annoksia, kokivat uneliaisuutta, väsymystä, huimausta ja harvemmin sekavuutta, päänsärkyä, makuaistimuksen muutoksia, kuulon heikkenemistä, ajan ja paikan tajun katoamista, muistin heikkenemistä ja vallitsevien neurologisten häiriöiden pahenemista.

Jos koet tällaisia oireita, ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalan ensiapuun saadaksesi tarvittavaa hoitoa.

#### **Jos unohdat ottaa AMMONAPSia**

Ota annos mahdollisimman pian seuraavan aterian yhteydessä.

Varmista, että annosten välillä on vähintään kolme (3) tuntia.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alla on lueteltu mahdollisten haittavaikutusten esiintyvyys:

Hyvin yleinen:	useammalla kuin 1 potilaalla 10 potilaasta
Yleinen:	1-10 potilaalla 100 potilaasta
Melko harvinainen:	1-10 potilaalla 1000 potilaasta
Harvinainen:	1-10 potilaalla 10 000 potilaasta
Hyvin harvinainen:	alle 1 potilaalla 10 000 potilaasta
Ei tiedossa:	esiintyvyyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella

Hyvin yleiset haittavaikutukset: epäsäännölliset kuukautiset tai kuukautisten loppuminen.

Jos olet seksuaalisesti aktiivinen ja kuukautiset lakkaavat kokonaan, älä oleta että syynä on AMMONAPS. Jos näin käy, keskustele asiasta lääkärin kanssa, koska kuukautisten lakkaaminen voi johtua raskaudesta (lisätietoja on edellä Raskaus ja imetys -osassa).

Yleiset haittavaikutukset: muutokset verisolujen määrässä (punasolut, valkosolut, verihiutaleet), ruokahalun väheneminen, masennus, ärtyneisyys, päänsärky, pyörrytys, nesteen kertyminen (turvotus), makuaistimusten muuttuminen, vatsakivut, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ihon epätavallinen haju, ihottuma, munuaisten epänormaali toiminta, painon lisääntyminen, epänormaali laboratoriotulosten tulokset.

Melko harvinaiset haittavaikutukset: veren punasolujen määrän väheneminen luuytimen toiminnan heikkenemisen vuoksi, mustelmat, sydämen rytmihäiriöt, verinen vuoto peräaukosta, vatsan ärsyntyminen, vatsahaava, haimatulehdus.

Jos ilmenee jatkuvaa oksentamista, ota heti yhteys lääkäriin.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. AMMONAPSin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä AMMONAPS sisältää**

- Vaikuttava aine on natriumfenyylibutyraatti.  
Jokainen AMMONAPS-tabletti sisältää 500 mg natriumfenyylibutyraattia.
- Muut aineet ovat mikrokristallinen selluloosa, magnesiumstearaatti ja vedetön kolloidinen piidioksidi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Tabletit ovat luonnonvalkoisia ja soikeita. Niissä on merkintä UCY 500.

Tabletit on pakattu lapsiturvallisilla korkeilla varustettuihin muovipulloihin. Pullossa on 250 tai 500 tablettia.

### **Myyntiluvan haltija**

Immedica Pharma AB  
SE-113 29 Tukholma  
Ruotsi

### **Valmistaja**

PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU  
40 boulevard de Champaret  
BOURGOIN JALLIEU  
38300  
Ranska

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **AMMONAPS 940 mg/g rakeet** natriumfenyylibutyraatti

**Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä AMMONAPS on ja mihin sitä käytetään.
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AMMONAPSia.
3. Miten AMMONAPSia käytetään.
4. Mahdolliset haittavaikutukset.
5. AMMONAPSin säilyttäminen.
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä AMMONAPS on ja mihin sitä käytetään**

AMMONAPSia käytetään virtsa-ainekierron häiriöissä. Nämä harvinaiset häiriöt johtuvat määrättyjen maksaentsyymien puutteesta ja siten maksa ei pysty hajottamaan typpijätettä. Typpi on proteiinien ainesosa ja siksi typpi kerääntyy elimistöön proteiinien syönnin jälkeen. Jäännöstyppi ammoniakkin muodossa on erityisen myrkyllistä aivoille ja johtaa vakavissa tapauksissa tajunnan tason laskuun ja tajuttomuuteen. AMMONAPS auttaa elimistöä pääsemään eroon jäännöstyypistä, mikä vähentää ammoniakkin määrää elimistössä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AMMONAPSia**

##### **Älä käytä AMMONAPSia**

- jos olet raskaana.
- jos imetät.
- jos olet allerginen (yliherkkä) natriumfenyylibutyraatille tai AMMONAPSin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa:

- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta, munuaisten toimintahäiriö tai muu natriumin poistumista haittaava sairaus, koska tämän lääkevalmisteen sisältämä ruokasuola voi huonontaa tilaasi.
- jos sinulla on huonontunut munuaisten tai maksan toiminta, koska AMMONAPS poistuu elimistöstä munuaisten ja maksan kautta.

AMMONAPS-hoito on yhdistettävä lääkärin tai ravitsemusterapeutin sinua varten suunnittelemaan vähäproteiiniseen dieettiin. Sinun tulee tarkasti noudattaa tätä dieettiä.

AMMONAPS ei estä äkillisen hyperammonemiavaiheen uusiutumista kokonaan, joten se ei sovi tämän lääketieteellisen hätätilanteen hoidoksi.

Jos tarvitaan laboratorionäytteitä, on tärkeää muistuttaa lääkärin AMMONAPSin käyttämisestä, koska natriumfenyylibutyraatti saattaa vaikuttaa joidenkin laboratoriotulosten tuloksiin.

## **Muut lääkevalmisteet ja AMMONAPS**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät seuraavia aineita sisältäviä lääkevalmisteita:

- valproaatti (epilepsialääke)
- haloperidoli (käytetään tietyissä psykoottisissa häiriöissä)
- kortikosteroideja (kortisonia muistuttavat lääkkeet, joita käytetään helpottamaan tulehtuneita alueita kehossa)
- probenesidiä (kihtiin liittyvän veren virtsahapon runsauden hoitoon)

Nämä lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa AMMONAPSin tehoon. Veriarvoja on seurattava laboratoriokokein tavallista useammin. Jos et tiedä, sisältävätkö käyttämäsi lääkevalmisteet näitä aineita, kysy asiasta lääkäriltäsi tai apteekista.

## **Raskaus ja imetys**

Älä käytä AMMONAPSia raskauden aikana, koska se saattaa vaikuttaa kasvavaan sikiöön haitallisesti. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, käytä AMMONAPS-hoidon aikana luotettavaa ehkäisymenetelmää.

Jos imetat, älä käytä AMMONAPSia, koska se saattaa kulkeutua äidinmaitoon ja vaikuttaa lapseen haitallisesti.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö:**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## **AMMONAPS sisältää natriumia**

Pieni valkoinen mittalusikallinen AMMONAPS-rakeita sisältää 149 mg natriumia.

Keskikokoinen keltainen mittalusikallinen AMMONAPS-rakeita sisältää 408 mg natriumia.

Suuri sininen mittalusikallinen AMMONAPS-rakeita sisältää 1200 mg natriumia.

Keskustele apteekkihenkilökunnan tai lääkärin kanssa, jos tarvitset pidemmän aikaa 2 tai useampia pieniä valkoisia mittalusikallisia tai 1 tai useampia keskikokoisia keltaisia tai isoja sinisiä mittalusikallisia päivittäin, varsinkin jos sinua on neuvottu noudattamaan vähäsuolaista (vähänatriumista) ruokavaliota.

## **3. Miten AMMONAPSia käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Annostus**

Päivittäinen AMMONAPS-annos määritetään valkuaisaineiden sietokyvyn, ruokavalion ja painon tai ihon pinta-alan mukaan. Siksi tarvitaan säännöllisiä verikokeita oikean päivittäisen annoksen määrittämiseksi. Lääkäri kertoo, kuinka paljon rakeita sinun on otettava.

### **Antotapa**

AMMONAPS tulee ottaa suun kautta yhtä suuriin annoksiin jaettuna, tai mahalaukkuavanneputken (vatsanpeitteiden läpi mahalaukkuun kulkeva putki) tai nenä-mahaletkun (nenästä mahalaukkuun kulkeva putki) kautta.

AMMONAPS-hoidon yhteydessä on noudatettava erityistä vähäproteiinista ruokavaliota.

AMMONAPS tulee ottaa jokaisen ruokailun tai syötön yhteydessä. Pienten lasten tulee ottaa lääke 4 – 6 kertaa päivässä.

#### *Annosteleminen:*

- Ravistele pulloa kevyesti ennen avaamista.
- Käytä oikeaa lusikkaa annostellaksesi seuraavat määrät AMMONAPS-valmistetta: 1,2 g = pieni valkoinen lusikka; 3,3 g = keskikokoinen keltainen lusikka ja 9,7 g = iso sininen lusikka.
- Ota lusikka kukkuroilleen rakeita
- Tasoita pinta esim. veitsellä ylimääräisten rakeiden poistamiseksi.
- Lusikkaan jäävät rakeet vastaavat yhtä lusikallista.
- Ota pullosta annostuksen edellyttämä määrä raelusikallisia.

#### *Suun kautta otettuna*

Sekoita mitattu annos kiinteisiin ruokiin (kuten peruna- tai omenasoseeseen) tai nestemäisiin ruokiin (kuten veteen, omena- tai appelsiinimehuun tai proteiinittomiin vauvanmaitoseoksiin) ja ota annos välittömästi sekoittamisen jälkeen.

#### *Potilaat, joilla on mahalaukkuavanne tai nenä-mahaletku.*

Sekoita veteen kunnes kuivia rakeita ei enää ole jäljellä (liuoksen hämmentäminen edistää liukenemistä). Rakeiden liuetessa syntyy valkoinen maitomainen neste.

Ota lääke välittömästi sekoittamisen jälkeen.

Hoitoa on jatkettava ja ruokavaliota noudatettava koko elämän ajan, paitsi jos sinulle suoritetaan onnistunut maksansiirto.

#### **Jos käytät enemmän AMMONAPSia kuin sinun pitäisi**

Potilaat, jotka ottivat hyvin suuria AMMONAPS-annoksia, kokivat

- uneliaisuutta väsymystä, huimausta ja harvemmin sekavuutta
- päänsärkyä
- makuaistimuksen muutoksia
- kuulon heikkenemistä
- ajan ja paikan tajun katoamista
- muistin heikkenemistä
- vallitsevien neurologisten häiriöiden pahenemista.

Jos koet tällaisia oireita, ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalan ensiapuun saadaksesi tarvittavaa hoitoa.

#### **Jos unohdat ottaa AMMONAPSia**

Ota annos mahdollisimman pian seuraavan aterian yhteydessä.

Varmista, että annosten välillä on vähintään kolme (3) tuntia.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alla on lueteltu mahdollisten haittavaikutusten esiintyvyys:

Hyvin yleinen:	useammalla kuin 1 potilaalla 10 potilaasta
Yleinen:	1-10 potilaalla 100 potilaasta
Melko harvinainen:	1-10 potilaalla 1000 potilaasta
Harvinainen:	1-10 potilaalla 10 000 potilaasta
Hyvin harvinainen:	alle 1 potilaalla 10 000 potilaasta
Ei tiedossa:	esiintyvyyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella

Hyvin yleiset haittavaikutukset: epäsäännölliset kuukautiset tai kuukautisten loppuminen. Jos olet seksuaalisesti aktiivinen ja kuukautiset lakkaavat kokonaan, älä oleta että syynä on AMMONAPS. Jos näin käy, keskustele asiasta lääkärin kanssa, koska kuukautisten lakkaaminen voi johtua raskaudesta (lisätietoja on edellä Raskaus ja imetys -osassa).

Yleiset haittavaikutukset: muutokset verisolujen määrässä (punasolut, valkosolut, verihiutalet), ruokahalun väheneminen, masennus, ärtyneisyys, päänsärky, pyöritys, nesteen kertyminen (turvotus), makuaistimusten muuttuminen, vatsakivut, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, ihon epätavallinen haju, ihottuma, munuaisten epänormaali toiminta, painon lisääntyminen, epänormaalit laboratoriotulokset.

Melko harvinaiset haittavaikutukset: veren punasolujen määrän väheneminen luuytimen toiminnan heikkenemisen vuoksi, mustelmat, sydämen rytmihäiriöt, verinen vuoto peräaukosta, vatsan ärsyntyminen, vatsahaava, haimatulehdus.

Jos ilmenee jatkuvaa oksentamista, ota heti yhteys lääkäriin.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#), luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. AMMONAPSin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä AMMONAPS sisältää**

- Vaikuttava aine on natriumfenyylibutyraatti.  
1 gramma AMMONAPS-rakeita sisältää 940 mg natriumfenyylibutyraattia.
- Muut aineet ovat kalsiumstearaatti ja vedetön kolloidinen piidioksidi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

AMMONAPS-rakeet ovat luonnonvalkoisia.

Rakeet on pakattu lapsiturvallisilla korkeilla varustettuihin muovipulloihin. Pullossa on 266 tai 532 grammaa rakeita. Annostuksen mittaamiseksi mukana toimitetaan kolme mittalusikkaa (yksi pieni valkoinen lusikka, yksi keskikokoinen keltainen lusikka ja yksi suuri sininen lusikka).

**Myyntiluvan haltija**  
Immedica Pharma AB



SE-113 29 Tukholma  
Ruotsi

**Valmistaja**

PATHEON France – BOURGOIN JALLIEU  
40 boulevard de Champaret  
BOURGOIN JALLIEU  
38300  
Ranska

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.